

Brain network alterations due to cardiometabolic risk factors

Citation for published version (APA):

Vergoossen, L. (2021). *Brain network alterations due to cardiometabolic risk factors: insights from population magnetic resonance imaging*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Drukkerij Econoom. <https://doi.org/10.26481/dis.20210401lv>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210401lv](https://doi.org/10.26481/dis.20210401lv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

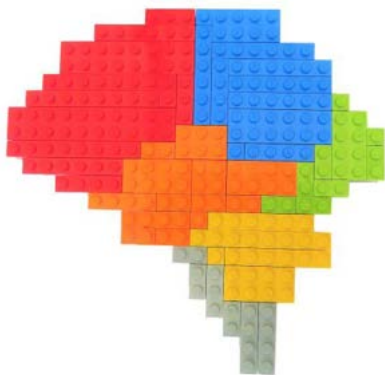
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary



Cardiometabolic risk factors, such as hyperglycemia, physical inactivity, sedentary behavior, central obesity, hypertension, and dyslipidemia, increase the risk of chronic diseases, such as (pre)diabetes and dementia. In particular, these risk factors may affect the smallest brain vessels and are thought to lead to cerebral small vessel disease (cSVD) and neurodegeneration (brain atrophy), which represent early features in the pathophysiology of cognitive decline and dementia. Currently, it is not fully understood how these risk factors exactly contribute to cognitive decline. Therefore, this thesis aims to gain more insight into the brain alterations underlying cognitive decline and brain pathology.

Structural magnetic resonance imaging (MRI) techniques are able to detect macroscopically visible brain abnormalities, such as microvascular lesions and atrophy. More advanced MRI techniques also provide detailed insights into subtle brain changes, and thus early development of pathology. In this thesis, we focus on two advanced MRI techniques: diffusion-weighted MRI to analyze the structure and efficiency of the constellation of white matter fiber tracts, and functional MRI to study brain activity. We used population data from The Maastricht Study, which provided us a combination of advanced phenotyping and brain MRI data.

Chapter 1 provides a general introduction on the associations between cardiometabolic risk factors, the developing, or expressing alterations of the brain tissue, and the emerging health detriments and disorders. Thereafter, the added value of MRI and brain population imaging studies is discussed. Furthermore, an explanation of the advanced MRI and analysis methods used in this thesis, and an overview of European population imaging studies with brain imaging are provided.

In **Chapter 2**, a narrative review is conducted that summarizes the existing evidence on associations between cardiometabolic risk factors and subtle brain changes as assessed by structural and advanced MRI. Clear evidence was found that hyperglycemia, physical inactivity, central obesity, and hypertension are associated with both structural and functional brain alterations, while the role of dyslipidemia is far less clear. However, longitudinal evidence that assesses temporality of the associations with more advanced and thus more precise brain imaging methods is needed to improve insights into the complex etiology of brain diseases.

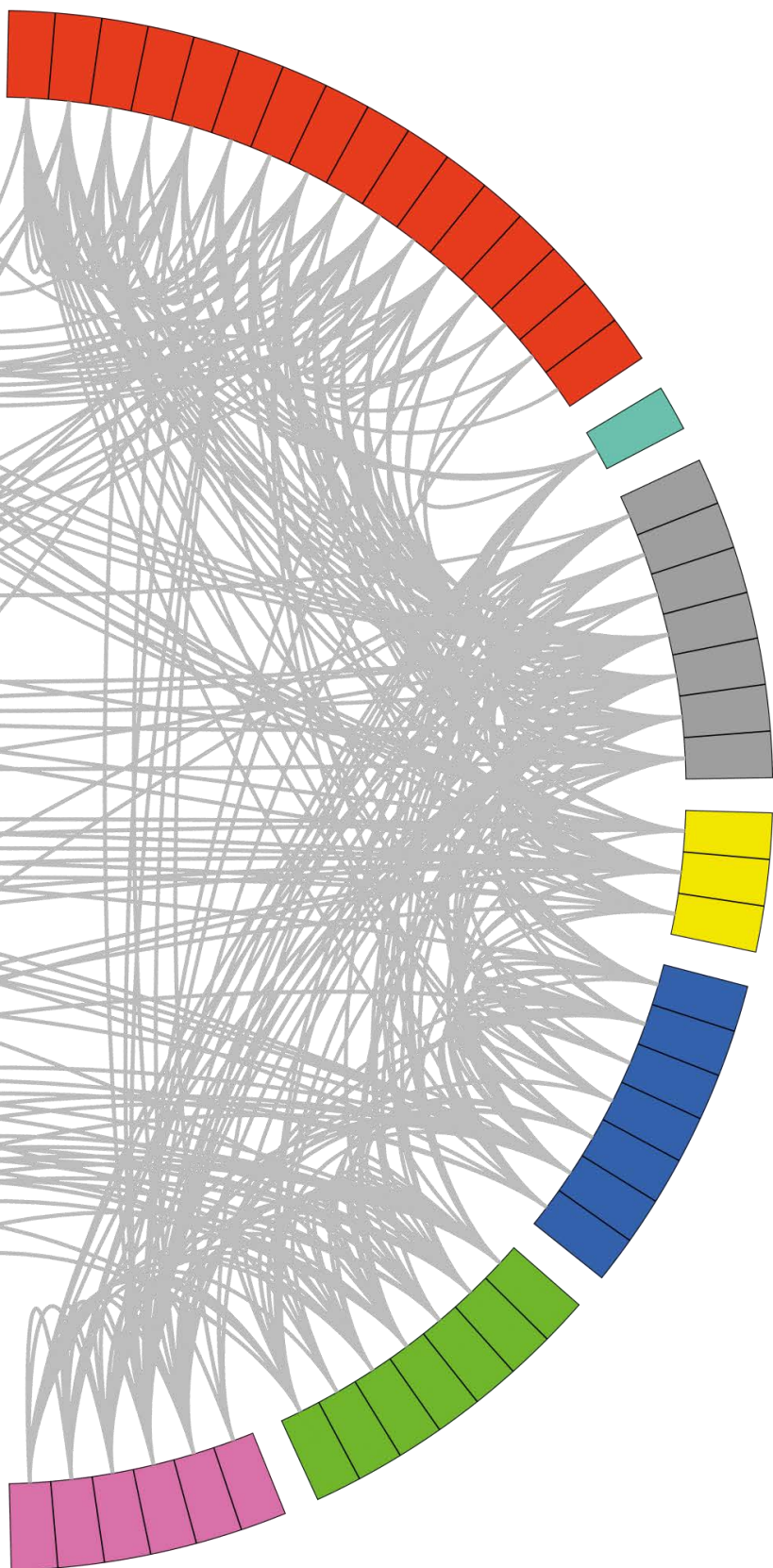
In **Chapter 3**, the association of prediabetes and type 2 diabetes, with white matter network characteristics, in terms of the number (node degree) and organization (graph measures) of the white matter connections was investigated. The findings in this chapter indicated that prediabetes and type 2 diabetes are associated with fewer white matter connections, and weaker organization of the corresponding networks. Additionally, type 2 diabetes was associated with higher communicability, which was not yet observed in prediabetes, which may reflect the use of alternative connections. These findings support the concept that hyperglycemia, even in the prediabetes phase, may be harmful to the connectivity of the brain, and that type 2 diabetes affects the global and local organization of brain structures.

In **Chapter 4**, we investigate the association of objectively measured low- and high-intensity physical activity and sedentary time with structural connectivity, both throughout the whole brain, and in brain regions involved in motor function, as a measure of white matter integrity. Objectively measured lower high-intensity, but not lower low-intensity physical activity and higher sedentary time, were associated with lower node degree of the whole cerebrum and in specific brain regions highly specialized in motor function. These observations suggest that more high-intensity physical activity may preserve structural brain connectivity, which needs to be demonstrated in future studies following stimulation of physical activity.

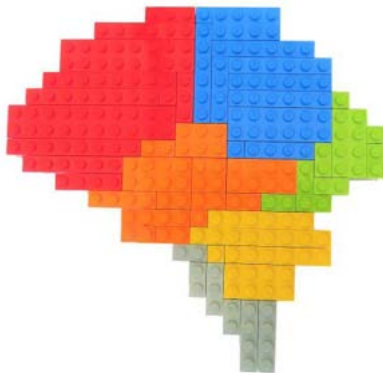
In **Chapter 5**, we investigate the association between cSVD lesions, cerebral networks, cognitive function, and cardiometabolic risk factors. The association found between white matter hyperintensities and information processing speed was partly mediated by the local network efficiency. Locally, larger white matter hyperintensity volumes in white matter tracts that are important for information processing were associated with cognitive slowing. These observations provide insight in how white matter pathology in aging individuals with cardiometabolic risk factors are biologically related to cognitive decrements.

In **Chapter 6**, we decompose the dynamic resting-state fMRI brain signal into wavelet components and explore whether the various physiological measures, including cardiac activity, respiration, myogenic activity, neurogenic activity, and endothelial activity, are associated with the wavelet frequency subbands. Physiological measures were associated with the energy of certain frequency subbands of the fMRI signal spectrum. Cognitive performance and blood pressure variations, as measures of neurogenic and myogenic activity respectively, were associated with the energy of the frequency subband 3 (31.2-62.5 mHz). Furthermore, cardiac and respiratory activity were associated with the energy of high frequency subband 1 (125-250 mHz), and endothelial activity with the energy of low frequency subbands 6 and 7 (<10 mHz). Finally, the measured BOLD signal, including the frequency component relevant for neurogenic activity, was associated with cardiometabolic risk factors. These findings highlight the influence of systemic physiologic fluctuations to the dynamic BOLD signal, the strong intertwining of neuronal, vascular, and cardiometabolic activity and emphasize the importance of a proper selection of the resting-state frequency range in studies on cognitive function applying brain fMRI.

Finally, **Chapter 7** combines and discusses the key findings of this thesis. In addition, methodological considerations and directions for future research are addressed.



Samenvatting



Cardiometabole risicofactoren, zoals hyperglykemie, lichamelijke inactiviteit, sedentair gedrag, overgewicht, hoge bloeddruk (hypertensie), en hoog cholesterol (dyslipidemie), vergroten het risico op chronische ziektes, zoals (pre)diabetes en dementie. Deze risicofactoren tasten vooral de kleine vaatjes in de hersenen aan en men vermoedt dat ze kunnen leiden tot “cerebral small vessel disease” (cSVD) en neurodegeneratie (hersenatrofie), wat vroege kenmerken zijn van het ontstaan van cognitieve achteruitgang en dementie. Momenteel is het nog niet volledig duidelijk hoe deze risicofactoren precies bijdragen aan cognitieve achteruitgang. Daarom is het doel van dit proefschrift meer inzicht krijgen in de hersenveranderingen die ten grondslag liggen aan cognitieve achteruitgang en hersenaandoeningen.

Structurele *magnetic resonance imaging* (MRI) technieken zijn in staat om macroscopisch zichtbare hersenafwijkingen, zoals microvasculaire laesies en atrofie te detecteren. Meer geavanceerde MRI technieken kunnen ook inzicht geven in subtielere hersenverandering, en dus vroege ontwikkeling van pathologie. In dit proefschrift focussen we op twee geavanceerde MRI technieken: diffusie-gewogen MRI om de structuur en efficiëntie van witte stof verbindingen te analyseren, en functionele MRI om hersenactiviteit te onderzoeken. We hebben hiervoor populatie data van De Maastricht Studie gebruikt, wat ons een combinatie van geavanceerde fenotypering en hersen MRI scans overleverde.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over de associaties tussen cardiometabole risicofactoren, de ontwikkelende of al tot uiting gekomen veranderingen van het hersenweefsel, en het ontstaan van gezondheidsschade. Daarna wordt de toegevoegde waarde van MRI en populatie studies met beeldvorming van het brein bediscussieerd. Bovendien worden de geavanceerde MRI en analyse methoden die gebruikt worden in dit proefschrift uitgelegd, en wordt er een overzicht gegeven van Europese populatie studies met hersenscans.

In **Hoofdstuk 2**, wordt de beschikbare literatuur over associaties tussen cardiometabole risicofactoren en subtiële hersenveranderingen, onderzocht met structurele en geavanceerde MRI samengevat. Er werd gevonden dat hyperglykemie, lichamelijke inactiviteit, centrale obesitas, en hypertensie geassocieerd zijn met zowel structurele als functionele hersenveranderingen, terwijl de invloed van dyslipidemie veel minder duidelijk is. Er zijn echter longitudinale studies nodig die de temporaliteit van de associaties met meer geavanceerde en dus nauwkeurigere beeldvormingsmethoden voor de hersenen beoordelen, om inzichten in de complexe etiologie van hersenziekten te verbeteren.

In **Hoofdstuk 3** worden de associaties van prediabetes en type 2 diabetes met structurele netwerk eigenschappen, in termen van het aantal (node degree) en de organisatie (graafmaten) van de witte stof verbindingen onderzocht. De bevindingen in dit hoofdstuk gaven aan dat prediabetes en type 2 diabetes geassocieerd zijn met minder witte stof verbindingen, en een slechtere organisatie van de bijbehorende netwerken. Daarnaast was type 2 diabetes geassocieerd met een hogere “communicability”, wat het gebruik van alternatieve verbindingen reflecteert, en dit werd nog niet waargenomen in het voorstadium prediabetes. Deze bevindingen ondersteunen de opvatting dat hyperglykemie, zelfs in de prediabetes fase, schadelijk kan zijn voor de verbindingen in de hersenen, en dat type 2 diabetes de globale en lokale organisatie van hersenstructuren beïnvloedt.

In **Hoofdstuk 4** onderzoeken we de associatie tussen objectief gemeten laag- en hoog-intensieve lichamelijke activiteit en zittijd en structurele connectiviteit, zowel voor het hele brein als in hersengebieden die belangrijk zijn voor motor functie. Objectief gemeten lagere hoog-intensieve, maar niet laag-intensieve lichamelijke activiteit en zittijd, waren geassocieerd met lagere node degree voor het hele cerebrum en in specifieke hersengebieden die gespecialiseerd zijn in motor functie. Deze bevindingen suggereren dat meer hoog-intensieve lichamelijke activiteit structurele hersen connectiviteit

kan behouden. Dit moet worden bevestigd door toekomstige studies na het stimuleren van meer lichamelijke activiteit.

In **Hoofdstuk 5**, onderzoeken we de associatie tussen cSVD laesies, cerebrale netwerken, cognitieve functie, en cardiometabole risicofactoren. De associatie die gevonden werd tussen witte stof laesies en informatie verwerkingssnelheid werd deels gemedieerd door de lokale netwerk efficiëntie. Lokaal, waren grotere witte stof laesie volumes in verbindingen belangrijk voor informatie verwerkingssnelheid geassocieerd met cognitieve vertraging. Deze bevindingen geven inzicht in hoe witte stof pathologie in oudere personen met cardiometabole risicofactoren biologisch gerelateerd is aan cognitieve achteruitgang.

In **Hoofdstuk 6**, ontbinden we het dynamische resting-state fMRI signaal in wavelet componenten en onderzoeken we of verschillende fysiologische maten, zoals hartactiviteit, ademhaling, myogene activiteit, neurogene activiteit, en endotheel activiteit, geassocieerd zijn met wavelet frequentie subbanden. Fysiologische maten waren geassocieerd met de energie van bepaalde frequentie subbanden van het fMRI signaal spectrum. Cognitieve functie en bloeddruk variaties, als maten van respectievelijk neurogene en myogene activiteit, waren geassocieerd met de energie van frequentie subband 3 (31.2-62.5 mHz). Bovendien waren hartactiviteit en ademhaling geassocieerd met de energie van hoge frequentie subband 1 (125-250 mHz), en endotheel activiteit met de energie van lage frequentie subbanden 6 en 7 (<10 mHz). Tenslotte was het gemeten BOLD signaal, inclusief de frequentie component relevant voor neurogene activiteit, geassocieerd met cardiometabole risicofactoren. Deze bevindingen benadrukken de invloed van systemische fysiologische schommelingen op het dynamische BOLD signaal, de sterke verstrengeling van neuronale, vasculaire, en cardiometabole activiteit, en accentueren het belang van een goede selectie van de resting-state frequentie range in studies naar cognitieve functie met fMRI.

Tenslotte worden in **Hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift gecombineerd en bediscussieerd. Daarnaast worden methodologische overwegingen en ideeën voor toekomstig onderzoek gesproken.

